氧化应激对猪肠道损伤机制研究进展

陈凤鸣　陈佳亿　彭　伟　韦良开　李颖慧　黄兴国*

(湖南农业大学动物科学技术学院，长沙 410128)

摘　要：畜牧业生产过程中出现的种畜繁殖障碍、幼畜成活率低和发病率高、畜产品品质下降等都与氧化应激有关，氧化应激已经成为动物健康与营养研究的热点。本文对肠道氧自由基产生来源、氧化应激影响肠上皮细胞增殖分化机制及猪生产中氧化应激对肠道氧化损伤进行了综述。

关键词：氧自由基；氧化应激；肠上皮细胞

中图分类号：S856.4　　文献标识码：A　　文章编号：

机体氧化还原反应是许多生物化学反应途径以及细胞功能的基础[1]，其稳态的维持主要是依赖于机体氧化系统和抗氧化系统之间的动态平衡，活性氧自由基（reactive oxygen species，ROS）产生过量或者机体抗氧化系统遭到破坏，就会打破这种动态平衡，引起氧化应激（oxidative stress，OX）[2]。ROS 过量产生或抗氧化剂系统清除 ROS 不足都会引起氧化应激，导致肠道细胞凋亡和组织损伤[3]。肠道黏膜屏障遭到破坏将会迅速激活先天性免疫，引起固有层急性炎症反应，一旦肠道黏膜屏障被破坏，免疫细胞和肠上皮细胞与致病因子发生反应，并产生炎症介质和 ROS，进而破坏 DNA、蛋白质和脂质[4]，最终导致破坏肠上皮细胞层凋亡途径的激活。目前有关 ROS 在细胞中的作用都是针对一定水平范围而言的，低水平的 ROS 促进细胞有益反应，高水平的 ROS 导致氧化应激，造成细胞损伤和死亡。然而，不同的 ROS 产生系统也可能导致不同的响应。例如，在线粒体中产生的 ROS 更容易引起细胞损伤和凋亡[5-6]，而在膜上产生的 ROS 更有助于细胞增殖分化的信号传导[7]。当然，这样区别也不是绝对的，线粒体产生的 ROS 也被证明对细胞增殖、迁移和转移有积极作用[8-9]，而还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶产生的 ROS 也可诱导细胞凋亡[10]。

收稿日期：2018-02-06

基金项目：国家自然科学基金项目（31772617）；国家重点研发计划项目（2017YFD0500500）

作者简介：陈凤鸣(1991—)，男，安徽桐城人，博士研究生，从事饲料资源开发利用研究。E-mail: cfming@stu.hunan.edu.cn

*通信作者：黄兴国，教授，博士生导师，E-mail: huangxi8379@aliyun.com

ROS 在生理水平范围内参与许多信号传导途径，包括基因转录、蛋白激酶活化等，从而实现对细胞因子分泌的调节和细胞运动性的协调[11]。因此，ROS 的两面性增加了使用抗氧化剂用量的难度。

1　肠道 ROS 产生的来源

动物肠道自由基按照来源可分为内源性自由基和外源性自由基。内源性自由基主要来源于线粒体呼吸链（mETC）、NADPH 氧化酶及黄嘌呤氧化酶等氧化酶酶促反应途径；肠道中的过渡金属离子通过芬顿反应也会产生自由基；肠道共生菌也会诱导肠上皮细胞产生自由基；此外，机体内巨噬细胞和过氧化物酶也会产生自由基。环境因素（高温、低温、过高的饲养密度等）、疾病因素（细菌或病毒感染、寄生虫球虫等）、饲粮因素（不饱和脂肪的氧化、霉菌毒素等）等因素导致机体产生外源性自由基，形成氧化损伤。

1.1　mETC 和 NADPH 氧化酶酶促反应

线粒体内膜上有由辅酶 Q、外周蛋白以及细胞色素 c 等组成的线粒体呼吸链酶复合物（MRC），MRC 配合物 I 和III的电子泄露导致分子氧的还原，从而产生超氧阴离子自由基（$O_2^-\cdot$）[12]。NADPH 氧化酶是存在于质膜和巨噬细胞（单核细胞、嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞）中的复合酶，其在肠道发生炎症反应时产生大量的 ROS[13]。NADPH 氧化酶 1（NOX1）是 NADPH 氧化酶家族成员之一，在结肠上皮细胞中高水平表达[14]。在多种细胞中，NOX1 起着宿主防御、调控细胞生长和分化、细胞迁移等作用[15-16]，然而，其在肠道中的功能尚不清楚，仍存在很多争论。目前的研究表明，NOX1 在肠道中的主要起到保护宿主防御γ-干扰素（INF-γ）[14]、脂多糖（LPS）[17]和鞭毛蛋白[18]的损伤以及调控细胞增殖分化的作用。

1.2　其他氧化酶酶促反应

黄嘌呤氧化酶（XO）在质膜的外表面和细胞质中被发现，主要在肝脏和胃肠道的黏膜上表达[19]。XO 催化次黄嘌呤氧化成黄嘌呤，然后嘌呤分解代谢过程产生尿酸，2 个反应过程都会产生 $O_2^-\cdot$。脂氧合酶（LOX）是非血红素铁酶，催化多烯脂肪酸的双加氧反应，产生过氧化氢（H_2O_2）衍生物。动物体内 LOX 的底物是花生四烯酸（AA），并且催化氧化 AA 的过程中产生 ROS[20]。髓过氧化物酶（MPO）是位于嗜中性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞的溶酶体中的血红素酶，将 H_2O_2 氯化成高活性的次氯酸（HOCl）。一氧化氮自由基

（•NO）是由一氧化氮合酶（NOS）催化氧化 *L*-精氨酸产生的弱氧化剂，然而 •NO 与 O_2^- •反应产生过氧亚硝基($OONO^-$)，$OONO^-$是非常活泼的氧化剂，可引起肠上皮细胞凋亡，减少肠上皮细胞增殖更新[21]。• NO 和 $OONO^-$生成非常稳定的亚硝酸盐（NO_2^-）和硝酸（NO_3^-），其在细胞内积聚，最终引起生物大分子如 DNA、RNA、蛋白质和脂质的硝化和亚硝化，从而破坏肠道功能。

1.3　过渡金属芬顿反应

氧化还原活性金属（如铁、铜、铬、钴等）可能参与金属与底物之间电子转移的循环反应，因此在维持氧化还原稳态中起重要作用，这种现象与金属稳态紧密相关[22]。金属稳态的破坏可能导致自由基参与 DNA 碱基修饰形成，增强脂质过氧化以及改变巯基稳态[23]。肠道中的过渡金属离子进行芬顿反应将会加速脂质的过氧化[24]。

1.4　共生细菌诱导

动物肠道微生物群可为宿主提供能量、刺激机体免疫应答和竞争性排除病原微生物等[25]，这些功能的实现依靠宿主细胞与肠道微生物之间的“模式识别受体”（PRR）。PRR 是由“微生物相关分子模式”（microbe-associated molecular patterns，MAMP）的基序结合的 Toll 样受体（TLR）和相关的 Nod 样受体（NLR）组成。PRR 是肠道抵御感染的第 1 道防线，活化一系列信号通路，引发天然免疫反应，维持肠道动态平衡，成为固有免疫应答的枢纽[26]。肠道共生菌（如乳杆菌属）正是通过激活 PRR，刺激肠上皮细胞 NOX1 产生非致病水平的 ROS，从而刺激肠道干细胞的增殖分化；另外，ROS 通过激活转录因子 NF-E2 相关因子 2（Nrf2）信号通路，诱导一系列抗氧化基因的上调[27]。Kumar 等[28]在体外将肠道上皮细胞与共生菌培养以及在体内给予小鼠鼠李糖乳杆菌，发现乳杆菌均能够刺激肠上皮细胞快速产生 ROS。然而，尽管共生细菌诱导肠上皮细胞产生 ROS，但是产生的机制仍需进一步探究。

2　氧化应激对肠上皮细胞的影响

肠道黏膜是一个复杂和动态的组织，由表面单层自我更新上皮细胞和底层的固有免疫层、血管和其他结构成分构成[29]。肠道黏膜逐渐进化出了既能消化吸收营养物质和水分，同时又能保护机体免受肠道内有毒物质伤害的功能。这种保护作用是基于肠上皮细胞持续地能够自下而上的垂直迁移、分化直至顶端调亡，最后掉入肠腔的生理周期。而肠道的这种更

新和稳态是由隐窝肠道干细胞（intestinal stem cells，ISCs）维持的，ISCs 产生了一系列高度增殖的祖细胞，称为转运放大细胞（TA），这些细胞进行几轮细胞分裂，并在肠道分化向上迁移至绒毛，完成组织的消化和吸收相关功能，通常 3～7 d 完成一次肠道细胞更新[30]。

绒毛中的 4 种分化细胞中多数为吸收型肠细胞（占所有上皮细胞的 80%），其他为分泌型细胞：杯状细胞、内分泌细胞和簇绒细胞。ISCs 主要在隐窝中，目前已经鉴定出 2 种类型的干细胞，分别是位于隐窝中的放射敏感多功能干细胞和位于隐窝基底的柱状细胞（crypt base columnar，CBC）[31]。潘氏细胞是隐窝中唯一分化的细胞，分泌多种杀菌产物，如溶菌酶、表皮生长因子（EGF）、转化生长因子β（TGF-β）等，不仅起到天然免疫和抗菌防御的作用，而且还为肠道干细胞提供必要的信号传导[32]。控制 ISCs 自我更新、细胞增殖、迁移和分化的信号机制尚不完全清楚，其中主要的可能机制是通过 Wnt/β-链蛋白(β-catenin)、Notch、磷酸酶和张力蛋白同源等位基因（PTEN）/磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt）和骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号通路。其中，Wnt/β-catenin、PTEN/PI3K/Akt 和 Notch 信号通路对氧化应激极为敏感，因为它们受到 NADPH 氧化酶调节。

2.1 Wnt/β-catenin、PTEN/PI3K/Akt、Notch 信号通路

NOX1 和双氧化酶 2(Duox2)是 NADPH 氧化酶家族成员，在肠上皮细胞中高度表达[33]，NOX1 对肠上皮细胞增殖、迁移有直接作用[34]。经典的 Wnt/β-catenin 信号通路是调节细胞组织发育和稳态的主要参与者之一[35]，在体内和体外进行的大量研究已经证明 Wnt 途径在维持干细胞增殖和多能性方面起到重要作用[36]。Wnt 信号的失活是由 β -catenin 的 N-末端磷酸化触发，随后被蛋白酶体降解。而β-catenin 的磷酸化状态是由肿瘤抑制蛋白 APC（adenomatous polyposis coli）、糖原合成酶激酶 3β（GSK3β）、酪氨酸激酶 I 和 Axin 组成的降解复合物决定[31]。当 Wnt 蛋白和它的特异性受体卷曲蛋白-低密度脂蛋白相关蛋白复合受体(Frizzled/LRP)结合时，降解复合物失活，引发了β-catenin 的积聚并且其转位至核，在核内它与 T 细胞因子（TCF）的转录因子形成活性转录复合物/淋巴细胞增强因子（TCF/LEF）上调靶基因，如 c-MYC 蛋白和促红细胞生成素肝细胞 B（EPHB）[31]。PTEN/PI3K/Akt 信号通路中 PTEN 是通过将 PI3P 去磷酸化为 PIP2 实现对 PI3K 的负性调节的。在磷脂酰肌醇依赖性激酶 1、2(PDK1、PDK2)的作用下，活化的 PI3K 与 Akt 结合，使其磷酸化而被激活[37]。

PI3K 通路可以辅助 Wnt 信号通路，通过作用于β-catenin 核内转录，加强肠道干细胞的自我更新[38]。

小肠上皮的成熟细胞分为吸收型和分泌型，Notch 信号传导促进分化成吸收型细胞谱系而不是分泌型细胞谱系[39]，另外，Notch 靶向不同的祖细胞群维持肠道干细胞和调节细胞分化方向，以控制肠上皮细胞稳态[40]。Notch 是一种受体蛋白，它和 Notch 的配体(Jagged/Delta)均是膜结合蛋白，当两者相互结合时，触发γ-分泌蛋白酶复合物对受体蛋白水解切割，Notch 信号就被激活[41]。切割释放游离的 Notch1 胞内结构域 NICD（Notch intracellular domain，NICD），该结构域移位到核中与转录因子重组信号结合蛋白 J-k（RBPJ-k）结合，从而上调靶基因。前体细胞向肠上皮细胞的分化部分是由转录因子 Hes1 决定的，而分泌前体分化成杯状细胞或肠内分泌细胞是由 Math1 或神经元素 3 调节的，它们都是 Notch 信号的转录靶点。

2.2　NADPH 氧化酶介导 ROS 对 Wnt/β-catenin、PTEN/PI3K/Akt、Notch 信号通路的影响

NOX1 对于结肠上皮细胞的 Wnt/β-catenin 和 Notch 信号通路的调控有着重要的作用。核因子-κB（NF-κB）是一种氧化还原敏感的转录因子，在 ROS 高水平时被激活，而水解切割释放 Notch1 胞内结构域 NICD 的γ-分泌蛋白酶复合物受到 NF-κB 调控。在敲除小鼠 *NOX*1 基因的试验中，通过降低 Notch 信号通路中γ-分泌蛋白酶复合物的水平，减少 NICD 的释放，从而导致 *Hes*1 基因表达下调和 *Math*1 基因表达上调[42]。使用γ-分泌蛋白酶抑制剂来阻断 Notch 信号通路导致所有肠上皮细胞转化为杯状细胞[43]。另外，NOX1 产生的 ROS 通过间接氧化 PTEN，从而抑制 PI3K 活化，影响β-catenin 的转录。在由 H_2O_2 诱导的大鼠上皮细胞氧化应激模型中发现，ROS 通过 PTEN 信号通路诱导细胞凋亡[44]。此外，结肠缺陷 *NOX*1 基因的小鼠通过抑制 Wnt/β-catenin 和 Notch 信号传导，导致细胞增殖显著减少，祖细胞中的细胞周期停滞，以及所有祖细胞转化为杯状细胞[42]。大量的研究表明 Wnt/β-catenin、PTEN/PI3K/Akt 和 Notch 信号通路之间的分层调节作用于肠道细胞的增殖和分化[45-46]。

TP53 诱导的糖酵解和凋亡的调控子（TIGAR）通过产生还原型谷胱甘肽来增加 NADPH 的产生和抗氧化活性[47]。有氧氧化与糖酵解合成的 ATP 的相互比例与 *TP*53 基因表达成反比，因此 *TP*53 基因的丢失导致氧消耗增加和有氧呼吸减少，促进转向糖酵解，使细胞由于 ROS 水平的升高而引起凋亡。另外，*TIGAR* 基因缺失小鼠由于 ROS 的增加和核苷酸合成减少，影响了肠道细胞的增殖[48]。因此，TIGAR 能够通过控制 ROS 起到提供抗氧化防御的作

用[49]。RAC1 是 NADPH 氧化酶信号复合物的组分，影响多种信号通路，包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）、NF-κB 和 ROS 的产生[50]。与 TIGAR 的缺失表现相类似，RAC1 的缺失也导致肠道 Wnt 依赖性细胞增殖障碍，但是不同的是这种作用是通过降低 ROS 水平引起的[51]。这引起了一个悖论，即肠道中 ROS 的减少和增加都可能导致肠道细胞的增殖减少。除此之外，脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶(APE1)是对氧化应激起主要反应的因子，在肠道上皮细胞中广泛表达，调节多种细菌感染反应，包括趋化因子的产生、细胞增殖和凋亡等。APE1 可以通过调节 RAC1 介导的 NADPH 氧化酶抑制肠上皮细胞胞内 ROS 的产生。APE1 的羧基端负责修复 ROS 诱导的 DNA 损伤，氮端主要参与氧化还原介导的转录共刺激作用[13]。

3　氧化应激对动物肠道健康的影响

动物生产中，有很多因素都会导致 ROS 蓄积，造成机体氧化应激，如温度应激、断奶应激、饲养密度、饲料中霉菌毒素及氧化油脂等因素。氧化应激与许多综合征有关，其中肠道的氧化损伤极易发生，且危害大。消化道是消化和吸收营养物质的功能器官，它还具有免疫、内分泌、黏膜屏障等作用。胃肠道的结构、整体性、氧化还原状态、微生物菌群和酶系的平衡状态是保证其正常生理功能的重要因素。肠上皮细胞凋亡被认为是肠道黏膜上皮细胞转化和肠上皮细胞组织稳定的必要条件，肠上皮细胞凋亡异常会导致肠道黏膜屏障损伤和胃肠功能紊乱[52]。在猪的生产中，由于饲粮和环境的巨大变化，断奶是仔猪的关键过程。断奶应激引起的明显肠道形态变化是绒毛脱落、绒毛缩短和隐窝增生[53]。Zhu 等[54]通过对 12 窝 96 头仔猪断奶进行处理，发现断奶应激显著降低绒毛高度和增加隐窝深度，且断奶应激造成仔猪肠道屏障功能丧失，促进自由基生成，抑制抗氧化效应，降低消化酶活性。细胞凋亡主要有 2 种途径：内源性（线粒体依赖性细胞凋亡）和外源性（Fas 依赖性细胞凋亡）途径。内源性途径是由线粒体介导，主要以半胱氨酸和天冬氨酸蛋白酶-9（Caspase-9）的激活为特征[55]，而外源性途径涉及半胱氨酸和天冬氨酸蛋白酶-8（Caspase-8），后者通过激活膜凋亡受体如 Fas 而激活[56]。这 2 种途径都汇聚到凋亡的共同执行阶段，都需要蛋白质水解激活半胱氨酸蛋白酶-3（Caspase-3），引发半胱氨酸蛋白酶活化[57]。Zhu 等[58]研究报道，由于断奶应激增强自由基生成，造成 *Fas*、*Caspase*-3 和 *Caspase*-9 基因表达均显著增加，表明断奶造成的应激通过激活内源性和外源性凋亡途径增加断奶仔猪肠上皮细胞细胞凋亡。因

此，氧化应激不仅引发肠道黏膜细胞损伤，继而导致消化道分泌吸收功能下降，还可通过ROS 介导肠上皮细胞信号转导影响细胞的增殖分化和凋亡等过程。

4 小 结

在猪生产中，当猪只遭受应激刺激或患病时，机体代谢出现异常而骤然产生大量 ROS，而 ROS 在细胞中的水平决定了其可诱导细胞增殖和分化、细胞因子的释放和细胞的凋亡，同时也决定了先天免疫反应。肠道时刻与外界相通，接触外界微生物次数也是最多。因此，当 ROS 积累过多时，机体的氧化还原平衡对及抗氧化酶组成的抗氧化系统遭到破坏，导致肠道黏膜的氧化还原平衡失衡，进而造成疾病的发生。因此，ROS 的两面性使得抗氧化剂的用量变得困难。今后，应充分地认识和关注氧化应激发生的原因和机理，深入研究自由基的种类和水平对动物肠道损伤的影响，并且针对不同的氧化应激类型，在动物生产中合理使用抗氧化剂。

参考文献：

[1] KOHEN R,NYSKA A.Oxidation of biological systems:oxidative stress phenomena,antioxidants,redox reactions,and methods for their quantification[J].Toxicologic Pathology,2002,30(6):620–650.

[2] YIN J,REN W K,WU X S,et al.Oxidative stress-mediated signaling pathways:a review[J].Journal of Food Agriculture and Environment,2013,11(2):132–139.

[3] AVIELLO G,KNAUS U G.ROS in gastrointestinal inflammation:rescue or sabotage?[J].British Journal of Pharmacology,2017,174(12):1704–1718.

[4] KATHIRIA A S,BUTCHER L D,FEAGINS L A,et al.Prohibitin 1 modulates mitochondrial stress-related autophagy in human colonic epithelial cells[J].PLoS One,2012,7(2):e31231.

[5] ADAM-VIZI V,CHINOPOULOS C.Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species[J].Trends in Pharmacological Sciences,2006,27(12):639–645.

[6] ABRAMOV A Y,SCORZIELLO A,DUCHEN M R.Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation[J].Journal of Neuroscience,2007,27(5):1129–1138.

[7] LI Q,HARRAZ M M,ZHOU W H,et al.NOX_2 and Rac1 regulate H_2O_2-dependent recruitment of TRAF6 to endosomal interleukin-1 receptor complexes[J].Molecular and Cellular Biology,2006,26(1):140–154.

[8] WEINBERG F,HAMANAKA R,WHEATON W W,et al.Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2010,107(19):8788–8793.

[9] PORPORATO P E,PAYEN V L,PÉREZ-ESCUREDO J,et al.A mitochondrial switch promotes tumor metastasis[J].Cell Reports,2014,8(3):754–766.

[10] KIM Y S,MORGAN M J,CHOKSI S,et al.TNF-induced activation of the NOX1 NADPH oxidase and its role in the induction of necrotic cell death[J].Molecular Cell,2007,26(5):675–687.

[11] PETERSON L W,ARTIS D.Intestinal epithelial cells:regulators of barrier function and immune homeostasis[J].Nature Reviews Immunology,2014,14(3):141–153.

[12] ADDABBO F,KOWALTOWSKI A J,GOLIGORSKY M S,et al.Mitochondria and reactive oxygen species[J].Hypertension,2009,53(6):885–892.

[13] BHATTACHARYYA A,CHATTOPADHYAY R,MITRA S,et al.Oxidative stress:an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases[J].Physiological Reviews,2014,94(2):329–354.

[14] GEISZT M,LEKSTROM K,BRENNER S,et al.NAD(P)H oxidase 1,a product of differentiated colon epithelial cells,can partially replace glycoprotein 91phox in the regulated production of superoxide by phagocytes[J].Journal of Immunology,2003,171(1):299–306.

[15] BEDARD K,KRAUSE K H.The NOX Family of ROS-generating NADPH oxidases:physiology and pathophysiology[J].Physiological Reviews,2007,87(1):245–313.

[16] ROKUTAN K,KAWAHARA T,KUWANO Y,et al.NOX enzymes and oxidative stress in the immunopathology of the gastrointestinal tract[J].Seminars in Immunopathology,2008,30(3):315–327.

[17] KAWAHARA T,KUWANO Y,TESHIMA-KONDO S,et al.Role of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1 in oxidative burst response to Toll-like receptor 5 signaling in large intestinal epithelial cells[J].Journal of Immunology,2004,172(5):3051–3058.

[18] ROKUTAN K,KAWAHARA T,KUWANO Y,et al.NADPH oxidases in the gastrointestinal tract:a potential role of NOX1 in innate immune response and carcinogenesis[J].Antioxidants & Redox Signaling,2006,8(9/10):1573–1582.

[19] VAN DER VLIET A,TUINSTRA T J R,BAST A.Modulation of oxidative stress in the gastrointestinal tract and effect on rat intestinal motility[J].Biochemical Pharmacology,1989,38(17):2807–2818.

[20] EDDERKAOUI M,HONG P,VAQUERO E C,et al.Extracellular matrix stimulates reactive oxygen species production and increases pancreatic cancer cell survival through 5-lipoxygenase and NADPH oxidase[J].American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology,2005,289(6):G1137–G1147.

[21] GUNER Y S,OCHOA C J,WANG J,et al.Peroxynitrite-induced p38 MAPK pro-apoptotic signaling in enterocytes[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2009,384(2):221–225.

[22] LINDEQUE J Z,LEVANETS O,LOUW R,et al.The involvement of metallothioneins in mitochondrial function and disease[J].Current Protein & Peptide Science,2010,11(4):292–309.

[23] VALKO M,LEIBFRITZ D,MONCOL J,et al.Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease[J].The International Journal of Biochemistry & Cell Biology,2007,39(1):44–84.

[24] BUCHER J R,TIEN M,AUST S D.The requirement for ferric in the initiation of lipid peroxidation by chelated ferrous iron.[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,1983,111(3):777–784.

[25] NEISH A S.Microbes in gastrointestinal health and disease[J].Gastroenterology,2009,136(1):65–80.

[26] KIGERL K A,DE RIVERO VACCARI J P,DIETRICH W D,et al.Pattern recognition receptors and central nervous system repair[J].Experimental Neurology,2014,258:5–16.

[27] JONES R M,LUO L P,ARDITA C S,et al.Symbiotic lactobacilli stimulate gut epithelial proliferation *via* NOX-mediated generation of reactive oxygen species[J].The EMBO Journal,2013,32(23):3017–3028.

[28] KUMAR A,WU H X,COLLIER-HYAMS L S,et al.Commensal bacteria modulate cullin-dependent signaling via generation of reactive oxygen species[J].The EMBO Journal,2007,26(21):4457–4466.

[29] NEISH A S.Redox signaling mediated by the gut microbiota[J].Free radical research,2013,47(11):950–957.

[30] 张庆东,张成娟,戴晔.哺乳动物肠道干细胞与 Wnt 信号通路研究进展[J].中国畜牧兽医,2013,40(11):121–125.

[31] VAN DER FLIER L G,CLEVERS H.Stem cells,self-renewal,and differentiation in the intestinal epithelium[J].Annual Review of Physiology,2009,71(1):241–260.

[32] SATO T,VAN ES J H,SNIPPERT H J,et al.Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts[J].Nature,2011,469(7330):415–418.

[33] LAMBETH J D.NOX enzymes and the biology of reactive oxygen[J].Nature Reviews Immunology,2004,4(3):181–189.

[34] SADOK A,BOURGAREL-REY V,GATTACCECA F,et al.NOX1-dependent superoxide production controls colon adenocarcinoma cell migration[J].Biochimica et Biophysica Acta：Molecular Cell Research,2008,1783(1):23–33.

[35] CLEVERS H.Wnt/β-catenin signaling in development and disease[J].Cell,2006,127(3):469–480.

[36] SCHEPERS A,CLEVERS H.Wnt signaling,stem cells,and cancer of the gastrointestinal tract[J].Cold Spring Harbor Perspectives in Biology,2012,4(4):a007989.

[37] CICENAS J.The potential role of Akt phosphorylation in human cancers[J].The International Journal of Biological Markers,2008,23(1):1–9.

[38] HE X C,ZHANG J W,TONG W G,et al.BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-β-catenin signaling[J].Nature Genetics,2004,36(10):1117–1121.

[39] PELLEGRINET L,RODILLA V,LIU Z Y,et al.Dll1-and dll4-mediated notch signaling are required for homeostasis of intestinal stem cells[J].Gastroenterology,2011,140(4):1230-1240.

[40] VANDUSSEN K L,CARULLI A J,KEELEY T M,et al.Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells[J].Development,2012,139(3):488–497.

[41] SCOVILLE D H,SATO T,HE X C,et al.Current view:intestinal stem cells and signaling[J].Gastroenterology,2008,134(3):849–864.

[42] COANT N,MKADDEM S B,PEDRUZZI E,et al.NADPH oxidase 1 modulates WNT and NOTCH1 signaling to control the fate of proliferative progenitor cells in the colon[J].Molecular and Cellular Biology,2010,30(11):2636–2650.

[43] WONG G T,MANFRA D,POULET F M,et al.Chronic treatment with the γ-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits β-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation[J].Journal of Biological Chemistry,2004,279(13):12876–12882.

[44] JIA M,CHEN X,LIU J,et al.PTEN promotes apoptosis of H_2O_2 injured rat nasal epithelial cells through PI3K/Akt and other pathways[J].Molecular Medicine Reports,2018,17(1):571–579.

[45] FRE S,HUYGHE M,MOURIKIS P,et al.Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine[J].Nature,2005,435(7044):964–968.

[46] NAKAMURA T,TSUCHIYA K,WATANABE M.Crosstalk between Wnt and notch signaling in intestinal epithelial cell fate decision[J].Journal of Gastroenterology,2007,42(9):705–710.

[47] WANKA C,STEINBACH J P,RIEGER J.Tp53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) protects glioma cells from starvation-induced cell death by up-regulating respiration and improving cellular redox homeostasis[J].Journal of Biological Chemistry,2012,287(40):33436–33446.

[48] CHEUNG E C,ATHINEOS D,LEE P,et al.TIGAR is required for efficient intestinal regeneration and tumorigenesis[J].Developmental Cell,2013,25(5):463–477.

[49] LUI V W Y,WONG E Y L,HO K,et al.Inhibition of c-Met downregulates TIGAR expression and reduces NADPH production leading to cell death[J].Oncogene,2011,30(9):1127–1134.

[50] ELLENBROEK S I J,COLLARD J G.Rho GTPases:functions and association with cancer[J].Clinical & Experimental Metastasis,2007,24(8):657–672.

[51] MYANT K B,CAMMARERI P,MCGHEE E J,et al.ROS production and NF-κB activation triggered by RAC1 facilitate WNT-driven intestinal stem cell proliferation and colorectal cancer initiation[J].Cell Stem Cell,2013,12(6):761–773.

[52] GÜNTHER C,NEUMANN H,NEURATH M F,et al.Apoptosis,necrosis and necroptosis:cell death regulation in the intestinal epithelium[J].Gut,2013,62(7):1062–1074.

[53] CERA K R,MAHAN D C,CROSS R F,et al.Effect of age,weaning and postweaning diet on small intestinal growth and jejunal morphology in young swine[J].Journal of Animal Science,1988,66(2):574–584.

[54] ZHU L H,ZHAO K L,CHEN X L,et al.Impact of weaning and an antioxidant blend on intestinal barrier function and antioxidant status in pigs[J].Journal of Animal Science,2012,90(8):2581–2589.

[55] WANG X.The expanding role of mitochondria in apoptosis[J].Genes & Development,2001,15(22):2922–2933.

[56] BUDIHARDJO I,OLIVER H,LUTTER M,et al.Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis[J].Annual Review of Cell and Developmental Biology,1999,15(1):269–290.

[57] RIEDL S J,SHI Y.Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis[J].Nature Reviews Molecular Cell Biology,2004,5(11):897–907.

[58] ZHU L H,CAI X,GUO Q,et al.Effect of *N*-acetyl cysteine on enterocyte apoptosis and intracellular signalling pathways' response to oxidative stress in weaned piglets[J].British Journal of Nutrition,2013,110(11):1938–1947.

Research Progress of Oxidative Stress on Mechanism of Intestinal Damage in Pigs

CHEN Fengming CHEN Jiayi PENG Wei WEI Liangkai LI Yinghui HUANG Xingguo*

(*College of Animal Science and Technology*, *Hunan Agricultural University*, *Changsha* 410128, *China*)

Abstract: In the process of animal husbandry production, reproductive failure, low survival rate and high incidence of young animals, and the decline in quality of animal products are all related to oxidation stress. Oxidative stress has become a hot topic in animal health and nutrition research. This article reviewed the source of oxygen free radicals in gut, the mechanism of intestinal epithelial cell proliferation and differentiation induced by oxygen free radicals and oxidative stress in pig production.

Key words: oxygen free radicals; oxidative stress; intestinal epithelial cells